

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-225115

(43)Date of publication of application : 06.10.1986

(51)Int.Cl.

A61K 7/26

A61K 9/16

A61K 9/50

(21)Application number : 60-065696

(71)Applicant : LION CORP

(22)Date of filing : 29.03.1985

(72)Inventor : MIYAUCHI KOHEI
MATSUZOE MISAKO
TSUNODA YOSHIHIRO
IWABUCHI HIROYUKI
MIYAGAWA NATSUMI

(54) DOUBLE CAPSULE AND ORAL COMPOSITION CONTAINING SAID CAPSULE

(57)Abstract:

PURPOSE: To produce a double capsule having improved long-term stability of a water-soluble drug such as vitamins, crude drugs, etc., liable to be influenced with the coexisting components in a composition for oral application, by using the water-soluble drug as a core, and coating the core successively with an oleophilic substance and a hydrophilic substance.

CONSTITUTION: A water-soluble drug selected from vitamins and crude drugs or their extracts, especially ascorbic acid having high safety and effective for the removal of stain is compounded to a composition for oral application. In the above process, the agent is used as a core, and the core is coated first with an oleophilic substance (especially a waxy substance) and then with a hydrophilic substance (especially gelatin) to obtain a double capsule. The degradation and oxidation of the drug by surfactants, perfumes, metals, etc., existing in the system can be prevented and the drug-action can be maintained stably for a long period during storage. The capsule can be collapsed easily in use to release the drug into the system to exhibit the drug action in high efficiency.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-225115

⑪ Int.Cl.⁴A 61 K 7/26
9/16
9/50

識別記号

庁内整理番号

7133-4C
6742-4C
6742-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)10月6日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑭ 発明の名称 2重カプセル及び該カプセルを含有する口腔用組成物

⑮ 特 願 昭60-65696

⑯ 出 願 昭60(1985)3月29日

⑰ 発 明 者	宮 内	光 平	大宮市大成町3丁目572
⑰ 発 明 者	松 添	美 佐 子	東京都中野区大和町2-32-1
⑰ 発 明 者	角 田	義 弘	千葉市黒砂台3-9-37
⑰ 発 明 者	岩 渕	裕 行	習志野市本大久保3-14-2
⑰ 発 明 者	宮 川	夏 実	小田原市久野706
⑰ 出 願 人	ライオン株式会社		東京都墨田区本所1丁目3番7号
⑰ 代 理 人	弁理士 中 村	稔	外4名

明 細 書

1. 発明の名称 2重カプセル及び該カプセルを含有する口腔用組成物

2. 特許請求の範囲

- (1) ビタミン、生薬及びその抽出物の群から選ばれる水溶性薬剤を芯剤とし、これを親油性物質で被覆し、さらにこれらを親水性物質で被覆した構造の2重カプセル。
- (2) ビタミン、生薬及びその抽出物の群から選ばれる水溶性薬剤を芯剤とし、これを親油性物質で被覆し、さらにこれらを親水性物質で被覆した構造の2重カプセルを含有することを特徴とする口腔用組成物。
- (3) ビタミンがアスコルビン酸である特許請求の範囲第(2)項記載の口腔用組成物。
- (4) 親油性物質がワックス様物質であり、親水性物質がゼラチンである特許請求の範囲第(3)項記載の口腔用組成物。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、系中で不安定な水溶性薬剤を2重カプセル内に封入して安定化させたカプセル及び該カプセルを配合した歯磨などの口腔用組成物に関するものである。

〔従来の技術〕

従来から各種ビタミン類、生薬及びその抽出物を配合し、その薬効を訴求した歯磨が種々開発されている。ところが、これらの薬剤は、歯磨中に存在する界面活性剤、香料、金属などによって影響を受けやすく、保存中に薬効が低下してしまい、使用時に効果が十分発揮されないという問題があった。すなわち、上記の系にこれらの薬剤を長期間安定に配合しておくことが困難であるとされているのである。特にビタミンCであるアスコルビン酸を歯磨に配合すると、歯肉炎の予防、口臭除去効果がすぐれるといわれているが、上記の原因により酸化が促進されて薬効が大幅に低下してしまうので、アスコルビン酸を誘導体化する方法

(特開昭59-27810号)、銅クロロフィル類(特公昭47-10399号)やキレート剤などの安定化剤を添加する方法、カプセル化(特公昭50-25011号)する方法等により安定化する方法が提案されている。しかしながら、アスコルビン酸を安定な形の誘導体とすると、アスコルビン酸本来の効果が低下してしまい、又各種安定化剤の添加では、歯磨中での長期安定性を得るのが困難である。さらに、上記カプセル化は、アスコルビン酸等の水溶性薬効剤固体粉末を含む細粒をワックス様物質で被覆した細粒状カプセルを用いるものであるが、これとて未だ十分な安定化は得られていない。

〔発明が解決しようとする問題点〕

従って、本発明は、共存物質により影響を受け失効しやすい水溶性薬剤を、長期間安定に保持できるカプセル及び該カプセルを配合した口腔用組成物を提供することを目的とする。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明は、口腔組成物中の共存物質により影響

を受けやすい水溶性薬剤を溶液状態とし、これを特定の層構成を有する2重カプセル内に封入したものをを用いると、保存安定性が大幅に向上すること、使用時にカプセルから速やかに放出されてすぐれた薬効を発揮すること及び特にアスコルビン酸はステイン除去効果にすぐれることを見出し、本発明をなすに至った。

すなわち、本発明は、ビタミン、生薬及びその抽出物の群から選ばれる水溶性薬剤を芯剤とし、これを親油性物質で被覆し、さらにこれらを親水性物質で被覆した構造の2重カプセル及び該カプセルを含有することを特徴とする口腔用組成物を提供する。

本発明で用いる2重カプセルの粒径は、特に限定されないが、カプセルの破壊しやすさから通常10～5000μm、好ましくは100～1000μmである。そして、カプセルの芯となる水溶性薬剤としては、ビタミン、生薬及びその抽出物から選ばれる少なくとも1種の水溶性薬剤が用いられる。具体的には、各種ビタミンB、ビタミンC

3

(アスコルビン酸)、桔梗、甘草、黄柏、ジャコウ等の生薬成分が例示される。これらのうち、アスコルビン酸を用いるとステイン除去が効果的に行なわれるので好ましい。これらの水溶性薬剤は粉末ではなくて、溶液の形で用いられる。例えば5～90重量%(以下、%と略称する)、好ましくは10～50%濃度で用いられる。この際溶媒としては、水又はグリセリンやソルビットなどの多価アルコール類が用いられる。水を用いる場合には、溶存酸素による酸化を防止するために酸素を除いたものを用いるのが望ましい。又、多価アルコールを用いる場合において、水溶性薬剤が溶解しない場合には、分散させた形態で使用するのがよい。本発明においては、このように水溶性薬剤を粉体のままではなくて、溶液の形態として用いているので、カプセルが破壊した際に速やかに薬剤が系中に放出され、歯みがき等の短時間の間に口腔内に作用してすぐれた効果を発揮するのである。

カプセルの内層剤、すなわち上記芯剤を被覆す

4

るのに用いる物質としては、親油性物質が用いられ、融点が50℃以上のワックス様物質、具体的にはパラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、ミツロウ、カルナウバロウ、イボタロウ等のろう類、ステアリン酸、パルミチン酸、レヘニン酸、セロチン酸等の高級脂肪酸、ステアリルアルコール、フェリルアルコール等の高級アルコール、ポリエチレン、塩化ビニル、ポリスチレン等の熱可塑性物質が例示される。又、カプセルの外層剤、すなわち、内層剤の外側に被覆するための物質は、親水性物質であり、具体的にはゼラチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム等が例示される。本発明では、特に内層に親油性物質、外層に親水性物質を用いることを特徴とするものであり、これにより、芯剤の薬剤は、親油性膜によって界面活性剤から保護され又親水性膜によって油性成分である香料から保護されるのである。従って、親油性成分、親水性成分とを種々任意に組合せることができるが、内層剤としてパラフィン、外層剤とし

5

6

てゼラチンを用いると、酸素の透過も抑制できるので好ましい。この場合、カプセルを形成した後、グルタルアルデヒド、ホルマリン等のアルデヒド類、明ばん等の無機物により、外層のタンパク質を硬化させると一層効果的である。

本発明の2重カプセルは例えば次に示す方法により容易に製造できるものである。先づアスコルビン酸などの水溶性薬剤含有溶液を融解分散冷却法によって親油性膜で覆い、次に相分離により親水性膜を親油性膜上に析出させて製造する。次いで所望により、カプセルを強固なものとするために、前記のタンパク質硬化剤を加えることができる。

本発明の2重カプセルは本質的に上記の構成を有するものであり、芯剤の量、内層、外層の厚さ等を任意とすることができるが、芯剤である水溶性薬剤含有溶液10～90%、内層5～40%、外層5～50%、より好ましくは、それぞれ40～60%、15～20%、25～40%とするのがよい。

7

リウム、アルギン酸ナトリウム、ガム類、ポリビニルアルコール、ビーガム等の1種又は2種以上を通常、0.3～5%配合する。

粘稠剤

ソルビット、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、キシリット、マルチット、ラクチット等の1種又は2種以上を、通常10～70%配合する。

界面活性剤

ソジウムラウリルサルフェート、ラウロイルサルコシネート、 α -オレフィンスルホネート、タウレート、ラウリルモノグリセライドサルフェート、ラウリルモノグリセライドスルホネート、石けん等のアニオン活性剤、ラウリン酸ジエタノールアミド、ステアリルモノグリセライド、ショ糖脂肪酸エステル、ラクトース脂肪酸エステル、ラクチール脂肪酸エステル、マルチール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート等のノニオン活性剤、ベタイン型、ア

本発明においては、上記の2重カプセルを、各種歯磨、洗口剤、歯肉マッサージ剤、チューインガム等に配合することができる。この際、上記2重カプセルの口腔組成物中での配合量は特に限定されないが好ましくは1～50%配合する。そして、本発明の口腔組成物のその他の成分としては、その種類等に応じて、通常使される成分を配合することができる。例えば、歯磨組成物の場合には、次の成分を配合することができる。

研磨剤

酸化アルミニウム化合物、第2リン酸カルシウム・2水和物及び無水物、無水ケイ酸、アルミノシリケート、炭酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、不活性メタリン酸ナトリウム、第3リン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸カルシウム、合成樹脂等の1種又は2種以上を通常全体の20～90%、特に練歯磨の場合には20～60%配合できる。

粘結剤

カラゲナン、カルボキシメチルセルロースナト

8

ミノ酸型等の両性活性剤などの1種または2種以上の界面活性剤を通常0.5～7%配合する。

その他

サッカリンナトリウム、ステビオサイド、ネオヘスベリジンジヒドロカルコン、タウマチン、グリチルリチン、ペリラルチンなどの甘味剤、パラベンなどの防腐剤、メントールやカルボンなどのテルペン系化合物等の各種香料、ゼラチン、ペプトンなどを配合できる。さらに、デキストラナーゼ、アミラーゼ、プロテアーゼ、ムタナーゼ、リゾチーム、リテックエンザイム等の酵素、ソジウムモノフルオロホスフェートなどのアルカリ金属モノフルオロホスフェート、フッ化ナトリウム、フッ化第1錫等のフッ化物、第1錫化合物、クロルヘキシジン塩類、イブシロンアミノカプロン酸、トラネキサム酸、アルミニウムクロルヒドロキシルアラントイン、ジヒドロコレステロール、グリチルリチン塩類、塩化ナトリウム、水溶性無機リン酸化合物等の薬剤を1種又は2種以上配合することができる。

9

10

上記の成分を適量の水と練合し歯磨組成物を製造するが、製造中又は製造後に上記2重カプセルを添加することができる。なお、このようにして得られた練歯磨組成物は、アルミニウムチューブ、アルミニウム箔の両面をプラスチック等でラミネートしたラミネートチューブ、プラスチックチューブ、或いはボトル状容器、エアゾール容器等の所定の容器内に収容されて使用に供される。

また、他の口腔用組成物の場合も通常用いられる基材を使用し、常法に従って製造することができる。

〔発明の効果〕

本発明によれば、ビタミン類、生薬及びその抽出物が親油性物質及び親水性物質によって被覆されて保護されているので、系中に存在する界面活性剤、油分である香料成分及び微量の重金属によって変質することも又酸化を促進されることもなく、口腔組成物中で長期間安定に保持される。これに加えて、本発明の2重カプセルは、使用に際して容易に破壊して内容物である上記薬剤を系中

に放出するが、この際上記薬剤は溶液の形態にあるので、速やかに口腔内に作用することができる。従って、歯磨操作の短い時間であっても、薬剤が本来有する薬効を効率よく発揮できるのである。

さらに上記の効果に加えて、水溶性薬剤がアスコルビン酸の場合には、ステイン（歯の周囲に付着する着色したベリクル、ブランク及び歯石等の総称）を有効に除去できることが見出された。すなわち、従来、ステイン除去に効果があるとされている芳香族アルコールは安全性面で問題があり、又、金属キレート剤は歯の構成成分であるカルシウムをもキレートしてしまい、歯の脱灰のおそれがあったが、本発明のアスコルビン酸含有2重カプセルによれば、極めて安全である上にすぐれた効果が得られるのである。

次に実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

〔実施例〕

実施例1

アスコルビン酸水溶性を封入した2重カプセル

1 1

を歯磨組成物に配合して、アスコルビン酸の安定性を調べた。2重カプセルの製造方法及び歯磨組成を次に示す。

○ 2重カプセルの製造方法

アスコルビン酸溶液（濃度40%）を、融解したパラフィンに投入した後、攪はんしてW/Oエマルジョンをつくった。この際、アスコルビン酸溶液の液滴径を300～1000μ、系の温度をパラフィンの融点より1～5℃高い温度とした。このW/Oエマルジョンを適度に攪拌しながらこの系と同温の水に除々に加えてW/O/Wエマルジョンを作った。その後、急冷してパラフィンを固化させ、カプセルと水とを分離した（単膜カプセル完成）。

次に、このカプセルをゼラチン、アラビアゴム水溶液に加えて分散させた後、10%酢酸を加えpHを除々に下げてパラフィンのまわりにゼラチンを析出させた。最後にタンパク質硬化剤であるグルタルアルデヒドを加えてゼラチン膜を硬化させ、カプセルを分離した。

1 3

1 2

このようにして得られた2重カプセルは、芯剤：アスコルビン酸20%及び水30.0%、内層：パラフィン20%、外層：ゼラチン30%及び少量の色素の構成であった。

○ 歯磨組成

炭酸カルシウム	42.0%
サッカリン	0.1%
ソルビトール	22.0%
香 料	1.0%
カルボキシメチルセルローズナトリウム	1.1%
パラオキシ安息香酸エチル	0.01%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.3%
カプセル	2.0%
水	30.5%

尚、比較例として、カプセル化物の代りにアスコルビン酸0.4%をそのまま添加した歯磨についても安定性を調べた。結果をまとめて次に示す。尚、安定性はインドフェノール滴定法により求めた。

1 4

アスコルビン酸の安定性

本発明品 比較例

2日後	100%残存	すべて失活
7日後	"	
14日後	"	
21日後	98%	
28日後	94%	

実施例2

研磨剤を含有しない歯磨組成物に実施例1で用いたカプセルを加え、ステインの除去効果を調べた。尚、比較のためにカプセルを添加しないものについても試験を行なった。歯磨組成及び結果を次に示す。

○歯磨組成

カルボボール	1.9%
85%グリセリン	20.5
ホウ酸Na	1.7
炭酸ソーダ	0.7
サッカリンNa	0.2
ラウリル硫酸Na	1.5

15

は、すぐれたステイン除去効果が得られないことが確認されている。

実施例3

実施例1で用いたのと同じカプセルを配合した各種歯磨組成物（組成物I～X）を製造し、安定性を調べた結果、これらは、いずれも長期間安定であった。組成物I～Xの組成を次に示す。

尚、組成物中、

CMC	カルボキシメチルセルロース
SDS	ラウリル硫酸Na
PEG	ポリプロピレングリコール
MFP	モノフルオロリン酸ナトリウム
IMP	不溶性メタリン酸ナトリウム

を示す。

○組成物I

第2リン酸Ca	5.0
CMC	0.5
カラギーナン	0.5
ソルビット	1.5
グリセリン	1.5

17

安息香酸Na	0.3
香料	0.5
カプセル	1.5
水	71.2

○試験方法

試験開始時、およびサンプル交換時にスクレーリングを行ない、ステイン付着率0の状態とした後アスコルビン酸配合製剤、アスコルビン酸を含まないブランク製剤で1週間ずつ計2週間歯をみがいた。各サンプル使用後にステイン（ブランク）付着率をみた。

○結果

歯の裏側のステイン付着率は

本発明品	18.4
比較例	23.0

であった（ $n=5$ ）。すなわち、本発明品によれば、研磨剤がなくともすぐれたステイン除去効果が発揮されることがわかる。尚、別の実験により、アスコルビン酸以外の酸であるギ酸、酢酸、ジクロル酢酸、トリクロル酢酸、酒石酸、リンゴ酸で

16

プロピレングリコール	2
SDS	1.0
ラウリン酸ジエタノールアミド	0.3
ミリスチン酸	0.3
酢酸トコフェロール	0.05
メチルパラベン	0.05
安息香酸Na	0.3
サッカリンNa	0.1
カプセル	2.0
香料	1.0
水	残

○組成物II

第2リン酸Ca	5.0
無水ケイ酸	3
CMC	1.0
ソルビット	1.5
グリセリン	1.0
プロピレングリコール	2
SDS	1.0
ラウロイルサルコシンNa	0.2

18

ラウリン酸ジエタノールアミド	1.0	カプセル	0.2
メチルパラベン	0.05	香料	1.0
安息香酸Na	0.1	水	残
サッカリンNa	0.1	o 組成物 IV	
カプセル	2.0	水酸化アルミ	4.0
香料	1.0	炭酸カルシウム	2
水	残	カラギーナン	1.0
o 組成物 III		ソルビット	3.0
水酸化アルミ	4.0	S D S	1.0
カラギーナン	1.0	ラウリン酸ジエタノールアミド	1.5
アルギン酸Na	0.5	ミリスチン酸	0.5
グリセリン	2.5	ニコチン酸トコフェロール	0.1
プロピレングリコール	3	ブチルパラベン	0.05
S D S	0.3	安息香酸Na	0.5
ラウロイルサルコシンNa	0.3	ステビオサイド	0.1
ミリスチン酸ジエタノールアミド	0.5	カプセル	0.2
ブチルパラベン	0.05	香料	1.0
安息香酸Na	0.3	水	残
サッカリンNa	0.1	o 組成物 V	
塩酸クロルヘキシジン	0.01	炭酸カルシウム	4.5

19

20

CMC	1.5	プロピレングリコール	2
ソルビット	2.0	S D S	3.0
グリセリン	5	ヤシ油脂肪酸	0.3
プロピレングリコール	2	パルミチン酸ジエタノールアミド	0.3
S D S	2.0	ブチルパラベン	0.02
ラウリン酸ジエタノールアミド	0.3	安息香酸Na	0.0
ミリスチン酸	0.3	アスパルテーム	0.1
パルミチン酸	0.3	酢酸トコフェロール	0.1
ブチルパラベン	0.1	カプセル	2.0
安息香酸Na	1.0	香料	1.0
ステビオサイド	0.1	水	残
酢酸トコフェロール	0.1	o 組成物 VII	
カプセル	2.0	無水ケイ酸	3.0
香料	1.0	CMC	1.0
水	残	ソルビット	1.0
o 組成物 VI		グリセリン	2.5
炭酸カルシウム	4.5	PEG	5
無水ケイ酸	3	S D S	0.3
カラギーナン	1.0	ラウロイルサルコシンNa	0.5
ソルビット	3.0	ラウリン酸ジエタノールアミド	0.5

21

22

ミリスチン酸ジエタノールアミド	0.5
ショ糖ラウリン酸モノエステル	1.0
エチルパラベン	0.02
安息香酸Na	0.3
サッカリンNa	0.1
ニコチン酸トコフェロール	0.05
塩酸クロルヘキシジン	0.001
カプセル	2.0
香料	1.0
水	残

○組成物Ⅶ

ピロリン酸カルシウム	5.0
キサンタンガム	1.0
ソルビット	3.0
プロピレングリコール	2
S D S	1.5
ラウリン酸ジエタノールアミド	0.3
ミリスチン酸	0.5
POB 硬化ヒマシ油	1.0
メチルパラベン	0.2

23

M F P	0.76
カプセル	2.0
香料	1.0
水	残
○組成物X	
カルボポール	2.5
8.5%グリセリン	20.0
炭酸Na	1.0
S D S	1.5
メチルパラベン	0.1
安息香酸Na	0.3
サッカリンNa	0.1
カプセル	2.0
香料	1.0
水	残

実施例4

実施例1で用いたのと同じカプセルを配合した洗口剤と歯肉マッサージクリームを製造し、安定性を調べた結果、これらはいずれも長期間安定であった。これらの組成を次に示す。

25

安息香酸Na	0.5
サッカリンNa	0.1
酢酸トコフェロール	0.1
M F P	0.76
カプセル	2.0
香料	1.0
水	残

○組成物IX

I M P	5.0
C M C	1.0
ソルビット	2.0
グリセリン	5
プロピレングリコール	3
S D S	1.5
パルミチン酸ジエタノールアミド	3.0
ラクチトールモノラウレート	0.5
エチルパラベン	0.1
安息香酸Na	1.0
サッカリンNa	0.1
酢酸トコフェロール	1.0

24

○洗口剤

カプセル	2.0%
クエン酸	0.3
リン酸水素二ナトリウム	0.7
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	5.0
香料	1.0
8.5%グリセリン	10.0
安息香酸ナトリウム	0.5
サッカリンナトリウム	0.2
水	残

○歯肉マッサージクリーム

流動パラフィン	10.0%
セタノール	13.0
グリセリン	20.0
ソルビタンモノステアレート	0.8
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート (エチレンオキシド20モル)	5.0
カプセル	3.0
香料	1.0
水	残

26